

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.

Eén 10 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 1.600 mg amivantamab.

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.

Eén 14 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 2.240 mg amivantamab.

Amivantamab is een op volledig humaan immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd bispecifiek antilichaam dat is gericht tegen de epidermale-groefactor (EGF)-receptoren en tegen de mesenchymale-epitheliale transitie (MET)-receptoren, geproduceerd door een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect

Eén ml oplossing bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rybrevant subcutane formulering is geïndiceerd:

- in combinatie met lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR Exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat behandeling met Rybrevant subcutane formulering wordt ingesteld, moet de EGFR-mutatiestatus in monsters van tumorweefsel of plasma worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode. Als er geen mutatie in een plasmamonster wordt gedetecteerd, moet tumorweefsel, indien in voldoende hoeveelheid en van voldoende kwaliteit beschikbaar, worden getest vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve resultaten bij het gebruik van een plasmatest. De test hoeft niet te worden herhaald als de EGFR-mutatiestatus eenmaal is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rybrevant subcutane formulering moet worden toegediend door een medisch zorgverlener met toegang tot gepaste medische ondersteuning voor het behandelen van toedieningsgerelateerde reacties, als deze optreden.

Dosering

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties bij Rybrevant subcutane formulering te verkleinen (zie 'Dosisaanpassingen' en 'Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen' hieronder).

De aanbevolen doseringen van Rybrevant subcutane formulering bij gebruik in combinatie met lazertinib of als monotherapie op basis van het lichaamsgewicht bij aanvang, worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosering Rybrevant subcutane formulering		
Lichaamsgewicht bij aanvang*	Aanbevolen dosis	Doseringsschema
Minder dan 80 kg	1.600 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4 • Vanaf week 5 elke 2 weken
80 kg of meer	2.240 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4 • Vanaf week 5 elke 2 weken

* Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht.

Bij toediening in combinatie met lazertinib wordt aanbevolen om Rybrevant subcutane formulering op enig tijdstip na lazertinib toe te dienen als het op dezelfde dag wordt toegediend. Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over de aanbevolen dosering van lazertinib.

Behandelduur

Het wordt aanbevolen om patiënten met Rybrevant subcutane formulering te behandelen tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis

Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen tussen week 1 tot en met 4, moet deze binnen 24 uur worden toegediend. Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen vanaf week 5, moet deze binnen 7 dagen worden toegediend. Anders moet de gemiste dosis niet worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend.

Dosisaanpassingen

De toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot $\leq$ graad 1 of het aanvangsniveau. Duurt een onderbreking 7 dagen of minder, hervat de behandeling dan met de huidige dosis. Duurt een onderbreking langer dan 7 dagen, dan wordt aanbevolen de behandeling te hervatten met een verlaagde dosis, zoals is weergegeven in tabel 2. Zie ook specifieke dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen onder tabel 2.

Bij gebruik in combinatie met lazertinib: raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over dosisaanpassingen van lazertinib.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen			
Dosis*	Dosis na 1^e onderbreking vanwege bijwerking	Dosis na 2^e onderbreking vanwege bijwerking	Dosis na 3^e onderbreking vanwege bijwerking
1.600 mg	1.050 mg	700 mg	Stop met Rybrevant subcutane formulering
2.240 mg	1.600 mg	1.050 mg	

* Dosis waarbij de bijwerking optrad

Toedieningsgerelateerde reacties

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties met Rybrevant subcutane formulering te verminderen (zie ‘Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen’). Injecties moeten worden onderbroken bij het eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties. Op klinische indicatie moeten aanvullende ondersteunende geneesmiddelen (bijv. aanvullende glucocorticoïden, antihistaminica, antipyretica en anti-emetica) worden toegediend (zie rubriek 4.4).

- Graad 1-3 (licht-ernstig): hervat de injecties met Rybrevant subcutane formulering na herstel van de symptomen. Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (met inbegrip van dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig) (zie tabel 3).
- Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib

Bij aanvang van de behandeling moeten profylactische anticoagulantia worden toegediend om voorvallen van VTE te voorkomen bij patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib krijgen. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit (bijv. respiratoir falen of cardiale disfunctie), moeten beide geneesmiddelen worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat. In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.4).

Huid- en nagelreacties

Profylactische therapie met orale en topische antibiotica wordt aanbevolen om het risico en de ernst van huid- en nagelreacties te verminderen bij patiënten die Rybrevant krijgen. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidine-oplossing om handen en voeten te wassen, worden ook aanbevolen. Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te beperken tijdens en gedurende 2 maanden na de Rybrevant-therapie. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over profylaxe voor huid- en nagelreacties.

Als de patiënt een graad 1-2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld op klinische indicatie. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen voor aanhoudende graad 2-rash (zie tabel 2). Als de patiënt een graad 3-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld op klinische indicatie en moet onderbreking van Rybrevant subcutane formulering worden overwogen totdat de bijwerking verbetert. Na verbetering van de huid- of nagelreactie tot $\leq$ graad 2, moet Rybrevant subcutane formulering in een verlaagde dosis worden hervat. Als de patiënt een graad 4-reactie van huid ontwikkelt, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longziekte

Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet tijdelijk worden gestaakt als interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (pneumonitis) worden vermoed. Als bevestigd is dat de patiënt ILD of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis) heeft, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen

Vóór de eerste toediening (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen (zie tabel 3). Voor volgende dosistoedieningen is het nodig om antihistaminica en antipyretica toe te dienen.

Glucocorticoïden moeten na langdurige dosisonderbrekingen ook opnieuw worden ingesteld. Antiemetica moeten zo nodig worden toegediend.

Tabel 3: Doseringsschema van premedicatie			
Premedicatie	Dosis	Wijze van toediening	Aanbevolen toedieningsvenster vóór toediening van Rybrevant subcutane formulering
Antihistaminicum*	Difenhydramine (25 tot 50 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	15 tot 30 minuten
		oraal	30 tot 60 minuten
Antipyreticum*	Paracetamol (650 tot 1.000 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	15 tot 30 minuten
		oraal	30 tot 60 minuten
Glucocorticoïd†	Dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten
		oraal	minstens 60 minuten
Glucocorticoïd‡	Dexamethason (10 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten
		oraal	60 tot 90 minuten

* Vereist bij alle toedieningen.

† Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1); of bij de volgende toediening in geval van een toedieningsgerelateerde reactie.

‡ Optioneel bij latere toedieningen.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van amivantamab bij pediatrische patiënten bij de behandeling van NSCLC.

Ouderen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.8, rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische (PK-) analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatie-PK-analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Wijze van toediening

Rybrevant oplossing voor injectie is uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Rybrevant subcutane formulering is niet bestemd voor intraveneuze toediening en mag alleen worden toegediend via subcutane injectie, volgens de aangegeven doses. Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel vóór toediening.

Injecteer het vereiste volume Rybrevant subcutane formulering in het subcutane weefsel van de buik gedurende ongeveer 5 minuten. Niet op andere plaatsen van het lichaam toedienen, aangezien hierover geen gegevens beschikbaar zijn.

Pauzeer of vertraag de toedieningssnelheid als de patiënt pijn ervaart. Als de pijn niet wordt verlicht door te pauzeren of de toedieningssnelheid te vertragen, kan een tweede injectieplaats aan de andere kant van de buik worden gekozen om de rest van de dosis toe te dienen.

Bij toediening met een subcutane infusieset moet ervoor worden gezorgd dat de volledige dosis via de infusieset wordt toegediend. Er mag een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om het resterende geneesmiddel door de lijn te spoelen.

Injecteer niet in tatoeages of littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of beschadigd is of binnen 5 cm rond het periumbilicale gebied.

Bij opeenvolgende injecties moeten de injectieplaatsen worden afgewisseld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Toedieningsgerelateerde reacties

Toedieningsgerelateerde reacties kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering (zie rubriek 4.8).

Vóór de eerste injectie (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen. Bij volgende dosistoedieningen moeten antihistaminica en antipyretica worden toegediend.

Patiënten moeten worden behandeld in een setting met de juiste medische ondersteuning om toedieningsgerelateerde reacties te behandelen. Injecties moeten, indien deze nog gaande zijn, bij het eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties van om het even welke ernst worden onderbroken, en na de injectie moeten geneesmiddelen op klinische indicatie worden toegediend. Na verdwijnen van de symptomen moet de injectie worden hervat. Bij terugkerende toedieningsgerelateerde reacties van graad 3 of graad 4 moet Rybrevant definitief worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis), waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen die wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, koorts). Als zich symptomen ontwikkelen, moet de behandeling met Rybrevant worden onderbroken in afwachting van onderzoek van deze symptomen. Vermoedelijke ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet gepaste behandeling worden ingesteld. Bij patiënten met bevestigde ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moet Rybrevant definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib

Bij patiënten die amivantamab in combinatie met lazertinib kregen, werden voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) (zie rubriek 4.8). Er werden fatale voorvallen geobserveerd met amivantamab intraveneuze formulering. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Klachten en verschijnselen van voorvallen van VTE moeten worden gemonitord. Patiënten met voorvallen van VTE moeten op klinische indicatie worden behandeld met antistolling. Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit, moet de behandeling worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat.

In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.2).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus, droge huid en huidulcus kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan zon te beperken tijdens de behandeling met Rybrevant en gedurende 2 maanden na de behandeling. Beschermende kleding en gebruik van een breed spectrum-UVA-/UVB-zonbescherming worden geadviseerd. Een profylactische benadering om rash te voorkomen wordt aanbevolen. Dit omvat profylactische therapie bij de start van de behandeling met een oraal antibioticum (bijv. doxycycline of minocycline, 100 mg tweemaal daags) beginnend op dag 1 gedurende de eerste 12 weken van de behandeling. Gebruik na voltooiing van de orale antibioticatherapie een topische antibiotische lotion voor de hoofdhuid (bijv. clindamycine 1%) gedurende de volgende 9 maanden van de behandeling. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidineoplossing om handen en voeten te wassen worden aanbevolen om te gebruiken vanaf dag 1 en voor de duur van de behandeling.

Het wordt aanbevolen dat voorschriften voor topische en/of orale antibiotica en topische corticosteroiden beschikbaar zijn op het moment van de eerste toediening om vertraging in de reactieve behandeling zoveel mogelijk te beperken in het geval dat zich, ondanks profylactische behandeling, rash zou ontwikkelen. Als zich huidreacties ontwikkelen, moeten er ondersteunende zorg, topische corticosteroiden en topische en/of orale antibiotica worden toegediend. Bij graad 3-voorvallen of slecht verdragen graad 2-voorvallen moeten tevens systemische antibiotica en orale steroiden worden toegediend. Patiënten die zich presenteren met ernstige rash die er atypisch uitziet of een atypische verdeling heeft, of die niet verbetert binnen 2 weken, moeten onmiddellijk naar een dermatoloog worden verwezen. De dosis van Rybrevant moet worden verlaagd, of toediening moet onderbroken of definitief stopgezet worden, afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2).

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is gemeld. Behandeling met dit geneesmiddel moet worden stopgezet als TEN wordt bevestigd.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis, traden op bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met verergerende symptomen aan de ogen, moeten onmiddellijk naar een oogarts worden verwezen en moeten stoppen met het gebruik van contactlenzen totdat de symptomen zijn beoordeeld. Voor dosisaanpassingen voor graad 3- of graad 4-oogaandoeningen, zie rubriek 4.2.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is (zie rubriek 6.6).

Polysorbaatgehalte

Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke ml. Dit komt overeen met 6 mg per injectieflacon van 10 ml of 8,4 mg per injectieflacon van 14 ml. Polysorbaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Voor amivantamab is het – als monoklonaal IgG1-antilichaam – onwaarschijnlijk dat uitscheiding via de nieren en door leverenzymen gemedieerde metabolisatie van intact amivantamab belangrijke eliminatieroutes zijn. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, van invloed zouden zijn op de eliminatie van amivantamab. Als gevolg van de hoge affiniteit met een unieke epitoom op EGFR en MET, wordt niet verwacht dat amivantamab geneesmiddel-metaboliserende enzymen modificeert.

Vaccins

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die amivantamab gebruiken. Vermijd het gebruik van levende of levende verzwakte vaccins wanneer patiënten amivantamab gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met amivantamab en gedurende 3 maanden na beëindiging daarvan.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij mensen om het risico van gebruik van amivantamab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Er werden geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd die gegevens kunnen leveren over een geneesmiddelgerelateerd risico. Toediening van EGFR- en MET-remmende moleculen aan zwangere dieren resulteerde in een verhoogde incidentie van vertraging in de embryo-foetale ontwikkeling, embryoletaliteit en abortus. Op basis van zijn werkingsmechanisme en bevindingen in diermodellen zou amivantamab dus schade bij de foetus kunnen veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Amivantamab mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap, tenzij men van oordeel is dat het voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen mogelijke risico's voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amivantamab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de mens is bekend dat IgG's tijdens de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, en snel daarna afnemen tot lage concentraties. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan tijdens deze korte periode net na de geboorte niet worden uitgesloten, hoewel het aannemelijk is dat IgG's worden afgebroken in het maag-darmkanaal van het kind dat borstvoeding krijgt en niet worden geabsorbeerd. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met amivantamab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van amivantamab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rybrevant kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zie rubriek 4.8 (bijv. duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsvermogen afgenomen). Als patiënten aan de behandeling gerelateerde symptomen ervaren, waaronder bijwerkingen die hun zicht of concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat ze geen voertuig besturen of machines bedienen tot het effect afneemt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Rybrevant als monotherapie

In de dataset van Rybrevant intraveneuze formulering als monotherapie (N = 380) waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden: rash (76%), infusiegerelateerde reacties (67%), nageltoxiciteit (47%), hypoalbuminemie (31%), oedeem (26%), vermoeidheid (26%), stomatitis (24%), nausea (23%) en constipatie (23%). Ernstige bijwerkingen waren onder andere: ILD (1,3%), IRR (1,1%) en rash (1,1%). 3% van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren: IRR (1,1%), ILD (0,5%) en nageltoxiciteit (0,5%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 4 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan Rybrevant intraveneuze formulering van 380 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na falen van op platina gebaseerde chemotherapie. Patiënten kregen amivantamab 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg). De mediane blootstelling aan amivantamab was 4,1 maanden (bereik: 0,0 tot 39,7 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend (N = 380)			
Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie- categorie	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie* (zie rubriek 5.1)	Zeer vaak	31	2 [†]
Verminderde eetlust		16	0,5 [†]
Hypocalciëmie		10	0,3 [†]
Hypokaliëmie	Vaak	9	2
Hypomagnesiëmie		8	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid*	Zeer vaak	13	0,3 [†]
Oogaandoeningen			
Gezichtsvermogen afgenomen*	Vaak	3	0
Groei van de wimpers*		1	0
Overige oogaandoeningen*		6	0
Keratitis	Soms	0,5	0
Uveïtis		0,3	0

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte*	Vaak	3	0,5 [†]
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Nausea		23	0,5 [†]
Constipatie		23	0
Braken		12	0,5 [†]
Buikpijn*	Vaak	9	0,8 [†]
Hemorroiden		3,7	0
Lever- en galaandoeningen			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	15	2
Asparaat-aminotransferase verhoogd		13	1
Bloed alkalische fosfatase verhoogd		12	0,5 [†]
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	76	3 [†]
Nageltoxiciteit*		47	2 [†]
Droge huid*		19	0
Pruritus		18	0
Huidulcus	Soms	0,8	0
Toxische epidermale necrolyse		0,3	0,3 [†]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Zeer vaak	11	0,3 [†]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem*	Zeer vaak	26	0,8 [†]
Vermoeidheid*		26	0,8 [†]
Pyrexie		11	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak	67	2

* Gegroepeerde termen

[†] Enkel graad 3-voorvallen

Rybrevalant in combinatie met lazertinib

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van Rybrevalant subcutane formulering consistent met het vastgestelde veiligheidsprofiel van Rybrevalant intraveneuze formulering, waarbij de incidentie van toedieningsgerelateerde reacties en VTE's waargenomen met de subcutane formulering lager is in vergelijking met de intraveneuze formulering.

In de dataset van Rybrevalant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib (N = 752), waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden ($\geq 20\%$ van de patiënten) rash (87%), nageltoxiciteit (67%), hypoalbuminemie (48%), hepatotoxiciteit (43%), stomatitis (43%), oedeem (42%), vermoeidheid (35%), paresthesie (29%), constipatie (26%), diarree (26%), droge huid (25%), verminderde eetlust (24%), nausea (24%) en pruritus (23%).

Klinisch relevante verschillen tussen de intraveneuze en de subcutane formuleringen, wanneer gegeven in combinatie met lazertinib, werden waargenomen voor toedieningsgerelateerde reacties (63% voor intraveneus versus 14% voor subcutaan) en VTE (37% voor intraveneus versus 11% voor subcutaan).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 14% van de patiënten die Rybrevalant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen, waaronder ILD (4,2%), VTE (2,7%), hepatotoxiciteit (2,1%) en vermoeidheid (1,5%). Zeven procent van de patiënten stopte met de Rybrevalant subcutane formulering vanwege bijwerkingen. Bij patiënten behandeld met Rybrevalant subcutane formulering in combinatie met lazertinib waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden ($\geq 1\%$ van de patiënten) die leidden tot stopzetting van Rybrevalant subcutane formulering ILD (3,6%) en rash (1,5%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) bij gebruik in combinatie met lazertinib zijn samengevat in tabel 5.

De veiligheidsgegevens hieronder weerspiegelen de blootstelling aan Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib bij 752 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, waaronder 421 patiënten in MARIPOSA, 125 patiënten in cohort 1 en 6 van PALOMA-2 en 206 patiënten in de subcutane groep van PALOMA-3. Patiënten kregen Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane duur van de totale behandeling met amivantamab voor zowel intraveneuze als subcutane formuleringen was 9,9 maanden (bereik: 0,1 tot 31,4 maanden). De mediane behandelduur voor de subcutane formulering was 5,7 maanden (bereik: 0,1 tot 13,2 maanden), terwijl de mediane behandelduur voor de intraveneuze formulering 18,5 maanden was (bereik: 0,2 tot 31,4 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5: Bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) wanneer toegediend in combinatie met lazertinib (N = 752)			
Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie- categorie	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie*	Zeer vaak	48	4,5
Verminderde eetlust		24	0,8
Hypocalciëmie		19	1,2
Hypokaliëmie		13	2,7
Hypomagnesiëmie	Vaak	6	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Paresthesie*, a	Zeer vaak	29	1,3
Duizeligheid*		12	0
Oogaandoeningen			
Overige oogaandoeningen*	Zeer vaak	19	0,5
Gezichtsvermogen afgenomen*	Vaak	3,6	0
Keratitis		1,7	0,3
Groei van de wimpers*		1,7	0
Bloedvataandoeningen			
Veneuze trombo-embolie			
Amivantamab intraveneus*, b	Zeer vaak	37	11
Amivantamab subcutaan*, c	Zeer vaak	11	0,9
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte*	Vaak	3,6	1,7
Maagdarmstelselaandoeningen			
Stomatitis*	Zeer vaak	43	2,0
Constipatie		26	0
Diarree		26	1,7
Nausea		24	0,8
Braken		15	0,5
Buikpijn*		10	0,1
Hemorroiden	Vaak	8	0,1
Lever- en galaandoeningen			
Hepatotoxiciteit*	Zeer vaak	43	7
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	87	23

Nageltoxiciteit*		67	8
Droge huid*		25	0,7
Pruritus		23	0,3
Huidulcus	Vaak	3,9	0,5
Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom		3,9	0,1
Urticaria		1,6	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Zeer vaak	15	0,5
Spierspasmen		13	0,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem*	Zeer vaak	42	2,7
Vermoeidheid*		35	3,5
Pyrexie		11	0
Injectieplaatsreacties*, c, d	Vaak	8	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties			
Amivantamab intraveneus ^{b, e}	Zeer vaak	63	6
Amivantamab subcutaan ^{c, f}	Zeer vaak	14	0,3

* Gegroepeerde termen.

a Alleen van toepassing op lazertinib.

b Frequentie alleen gebaseerd op studie met intraveneus amivantamab (MARIPOSA [N = 421]).

c Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan amivantamab (PALOMA-2 cohorten 1 en 6 [N = 125] en PALOMA-3 subcutane groep [N = 206]).

d Injectieplaatsreacties zijn lokale klachten en verschijnselen geassocieerd met de subcutane toedieningswijze.

e Infusiegerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met intraveneuze infusie van amivantamab.

f Toedieningsgerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met subcutane toediening van amivantamab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Toedieningsgerelateerde reacties

Over het geheel genomen kwamen toedieningsgerelateerde reacties voor bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib. In PALOMA-3 werden toedieningsgerelateerde reacties gemeld bij 13% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib in vergelijking met 66% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib. De meest voorkomende klachten en verschijnselen van toedieningsgerelateerde reacties zijn dyspneu, overmatig blozen, koorts, koude rillingen, nausea en borstongemak. De mediane tijd tot het optreden van de eerste toedieningsgerelateerde reacties was 2,1 uur (bereik: 0,0 tot 176,5 uur). De meeste toedieningsgerelateerde reacties (98%) waren van graad 1 of 2 in ernst.

Injectieplaatsreacties

In totaal kwamen injectieplaatsreacties voor bij 8% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib. Alle injectieplaatsreacties waren graad 1 of 2 in ernst. Het meest voorkomende symptoom van injectieplaatsreacties was erytheem.

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte (ILD) of ILD-achtige bijwerkingen zijn zowel gemeld bij het gebruik van amivantamab als met andere EGFR-remmers. ILD werd gemeld bij 3,6% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib, waaronder 2 (0,3%) patiënten met een fatale reactie. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, met inbegrip van door geneesmiddelen veroorzaakte ILD of bestralingspneumonitis, werden uitgesloten van PALOMA-2 en PALOMA-3.

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib

Voorvallen van VTE, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), werden gemeld bij 11% van de patiënten die in PALOMA-2 en PALOMA-3 Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, waarbij voorvallen van graad 3 bij 3 (0,9%) patiënten voorkwamen. Bovendien gebruikten 269 (81%) van deze 331 patiënten die Rybrevant subcutane formulering kregen, profylactische anticoagulantia met een direct oraal anticoagulans of laagmoleculairgewicht heparine binnen de eerste vier maanden van de studiebehandeling. In PALOMA-3 was de incidentie van VTE-reacties 9% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, in vergelijking met 13% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, met vergelijkbare percentages van profylactisch gebruik van anticoagulantia in beide behandelingsgroepen (80% in de subcutane groep vs. 81% in de intraveneuze groep). Voor patiënten die geen profylactische anticoagulantia kregen, was de totale incidentie van VTE 17% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, waarbij alle VTE-reacties werden gemeld als graad 1-2 en ernstige VTE-reacties werden gemeld bij 4,8% van deze patiënten, vergeleken met een totale incidentie van 23% bij patiënten behandeld met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, waarbij VTE-reacties van graad 3 werden gemeld bij 10% en ernstige VTE-reacties werden gemeld bij 8% van deze patiënten.

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib. Rash kwam voor bij 87% van de patiënten, wat bij 0,7% van de patiënten leidde tot stopzetting van Rybrevant. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, waarbij graad 3- en graad 4-reacties respectievelijk bij 23% en 0,1% van de patiënten voorkwamen.

Er werd een fase II-studie uitgevoerd bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met lazertinib om het gebruik van profylactische therapie met een oraal antibioticum, een topisch antibioticum op de hoofdhuid, een vochtinbrengende crème op het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en een antisepticum op handen en voeten te beoordelen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er werd een vermindering van de incidentie van dermatologische bijwerkingen van $\geq$ graad 2 tijdens de eerste 12 weken van de behandeling aangetoond, in vergelijking met de standaard dermatologische behandeling die in de klinische praktijk wordt gebruikt (38,6% vs. 76,5%; $p < 0,0001$). Bovendien was er een vermindering van bijwerkingen van $\geq$ graad 2 met betrekking tot de hoofdhuid in de eerste 12 weken van de behandeling (8,6% vs. 29,4%), in combinatie met een lagere incidentie van dosisverlagingen (7,1% vs. 19,1%), onderbrekingen (15,7% vs. 33,8%) en stopzettingen van de behandeling (1,4% vs. 4,4%) als gevolg van dermatologische bijwerkingen.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (1,7%), kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering). Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn beperkte klinische gegevens over amivantamab bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1). Er werden over het algemeen geen verschillen in veiligheid gezien tussen patiënten die ≥ 65 jaar waren en patiënten < 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Rybrevant subcutane formulering en er is geen specifiek antidotum voor overdosering bekend. In het geval van een overdosering moet de behandeling met Rybrevant worden stopgezet, moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk gepaste algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel-conjugaten, ATC-code: L01FX18.

Rybrevant subcutane formulering bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 werkt lokaal en tijdelijk om hyaluronan ((HA), een natuurlijk voorkomend glycoaminoglycaan dat overal in het lichaam voorkomt) in de extracellulaire matrix van de subcutane ruimte af te breken door de koppeling tussen de twee suikers (N-acetylglucosamine en glucuronzuur), waaruit HA bestaat, te splitsen.

Werkingsmechanisme

Amivantamab is een op volledig humaan IgG1 gebaseerd bispecifiek antilichaam, laag in fucose, tegen EGFR-MET, met een immuuncel-aansturende activiteit die is gericht tegen tumoren met activerende EGFR-mutaties zoals exon 19-deleties, exon 21 L858R-substituties en exon 20-insertiemutaties. Amivantamab bindt aan de extracellulaire domeinen van EGFR en MET.

Amivantamab verstoort de signaalfuncties van EGFR en MET door het blokkeren van de ligandbinding en het bevorderen van de afbraak van EGFR en MET, waardoor groei en progressie van de tumor worden voorkomen. De aanwezigheid van EGFR en MET op het oppervlak van tumorcellen maakt het ook mogelijk dat deze cellen doelwit worden voor afbraak door immuun-effectorcellen, zoals 'natural killer'-cellen en macrofagen, respectievelijk door middel van het mechanisme van antilichaam-afhankelijke cytotoxiciteit (ADCC) en dat van trogocytose.

Farmacodynamische effecten

Na de eerste volledige dosis van de Rybrevant subcutane formulering daalden de gemiddelde serumconcentraties van EGFR en MET aanzienlijk en bleven deze voor alle bestudeerde doses onderdrukt tijdens de duur van de behandeling.

Albumine

Rybrevant subcutane formulering verlaagde de albumineconcentratie in serum, een farmacodynamisch effect van MET-remming, vooral gedurende de eerste 8 weken (zie rubriek 4.8); vervolgens stabiliseerde de albumineconcentratie zich gedurende de rest van de behandeling met amivantamab.

Klinische ervaring met Rybrevant subcutane formulering

De werkzaamheid van de Rybrevant subcutane formulering bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties is gebaseerd op het bereiken van een niet-inferieure PK-blootstelling ten opzichte van intraveneuze amivantamab in de niet-inferioriteitsstudie PALOMA-3 (zie rubriek 5.2). De studie toonde de niet-inferieure werkzaamheid aan van subcutane amivantamab ten opzichte van intraveneuze amivantamab in combinatie met lazertinib bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na behandeling met osimertinib en op platina gebaseerde chemotherapie.

Klinische ervaring met Rybrevant intraveneuze formulering

Eerder onbehandelde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) is een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie met actieve controle waarin de werkzaamheid en veiligheid van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib worden beoordeeld in vergelijking met osimertinib als monotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling. Patiëntmonsters moesten een van de twee veel voorkomende EGFR-mutaties hebben (exon 19-deletie of exon 21 L858R-substitutiemutatie), zoals geïdentificeerd aan de hand van lokale tests. Tumorweefsel (94%) en/of plasmamonsters (6%) van alle patiënten werden lokaal getest om de EGFR-exon 19-deletie en/of -exon 21-L858R-substitutiemutatiestatus te bepalen, bij 65% van de patiënten met gebruikmaking van de polymerasekettingreactie (PCR) en bij 35% met *next generation sequencing* (NGS).

In totaal werden 1.074 patiënten gerandomiseerd (2:2:1) voor het krijgen van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, osimertinib als monotherapie, of lazertinib als monotherapie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Rybrevant intraveneuze formulering werd gedurende 4 weken eenmaal per week intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), daarna vanaf week 5 elke 2 weken. Lazertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 240 mg. Osimertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 80 mg. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR-mutatietype (exon 19-deletie of exon 21-L858R), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch) en voorgeschiedenis van hersenmetastase (ja of nee).

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 63 (bereik: 25-88) jaar met 45% van de patiënten ≥ 65 jaar, 62% was vrouw en 59% was Aziatisch en 38% was blank. De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performantiestatus op *baseline* was 0 (34%) of 1 (66%); 69% had nooit gerookt; 41% had eerdere hersenmetastasen; en 90% had stadium IV-kanker bij de initiële diagnose. Met betrekking tot de EGFR-mutatiestatus waren 60% exon 19-deleties en 40% exon 21-L858R-substitutiemutaties.

Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib toonde een statistisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) volgens BICR-beoordeling.

De eindanalyse van de OS toonde een statistisch significante verbetering in OS voor Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib in vergelijking met de OS voor osimertinib (zie tabel 6 en figuur 2).

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA		
	Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Progressievrije overleving (PFS) ^a		
Aantal voorvallen	192 (45%)	252 (59%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard ratio (95%-BI); p-waarde	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen	173 (40%)	217 (51%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Hazard ratio (95%-BI); p-waarde	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Objectief responspercentage (ORR) ^{a,b}		
ORR % (95%-BI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Responsduur (DOR) ^{a,b}		
Mediaan, maanden (95%-BI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

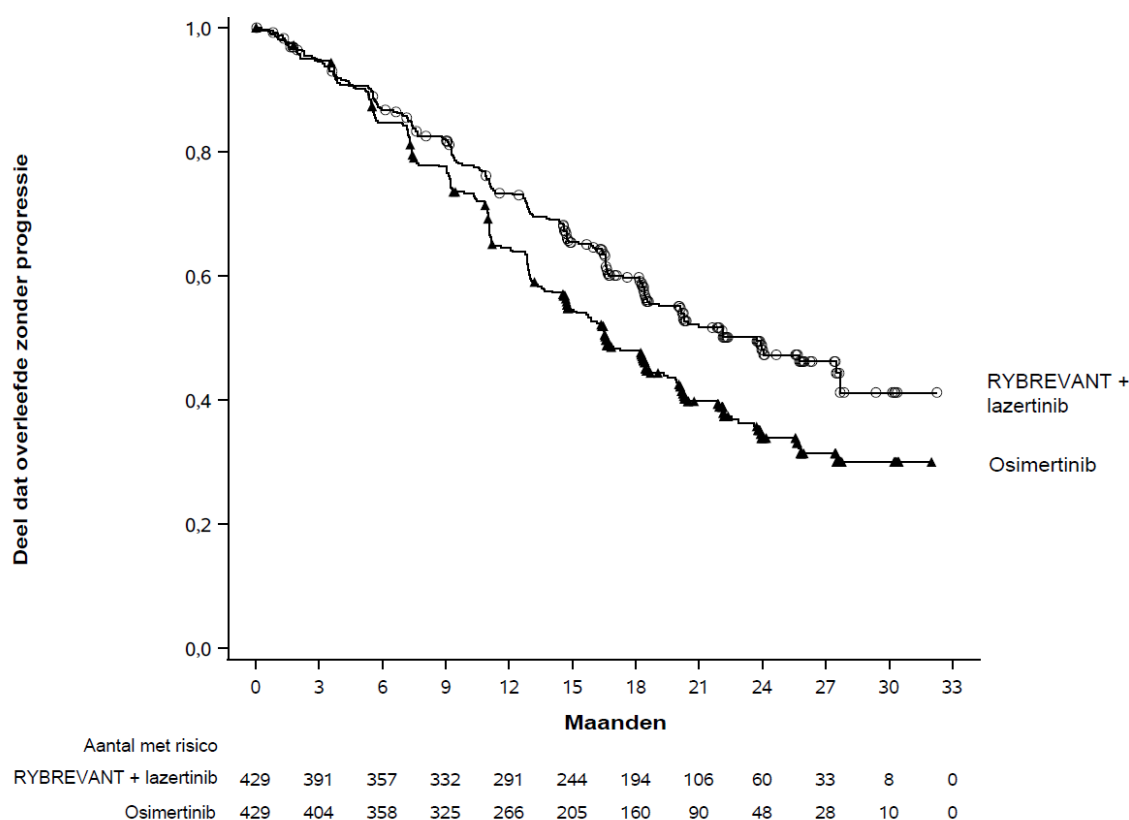
BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*).

PFS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 11 augustus 2023 met een mediane *follow-up* van 22,0 maanden. DOR- en ORR-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 13 mei 2024 met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden. OS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024 met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

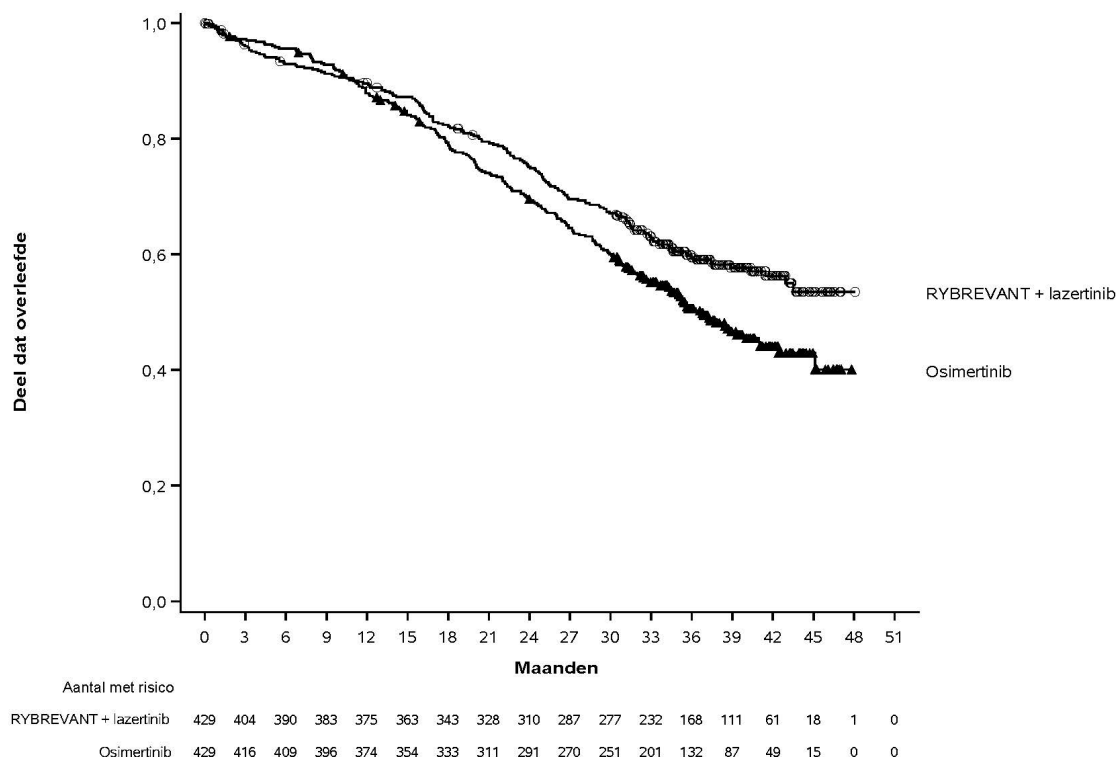
^a BICR volgens RECIST v1.1.

^b Gebaseerd op bevestigde responders.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten, volgens BICR-oordeel



Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de OS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten



Intracranieële ORR en DOR volgens BICR waren vooraf gespecificeerde eindpunten in MARIPOSA. In de subgroep van patiënten met intracranieële laesies op *baseline* toonde de combinatie van Rybrevant intraveneuze formulering en lazertinib een vergelijkbare intracranieële ORR als de controle. Per protocol kregen alle patiënten in MARIPOSA seriële MRI's van de hersenen om de intracranieële respons en de duur te beoordelen. De resultaten staan samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Intracranieële ORR en DOR volgens BICR-oordeel bij proefpersonen met intracranieële laesies op baseline - MARIPOSA		
	Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
Beoordeling van de intracranieële tumorrespons		
Intracranieële ORR (CR + PR), % (95%-BI)	78% (71%; 84%)	77% (71%; 83%)
Complete response	64%	59%
Intracranieële DOR		
Aantal responders	140	144
Mediaan, maanden (95%-BI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval

NE = niet te schatten (*not estimable*)

Resultaten van intracranieële ORR en DOR zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024, met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

Eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (CHRYSLIS)

CHRYSLIS is een multicenter open-label-studie met meerdere cohorten, uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Rybrevant intraveneuze formulering vast te stellen bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 114 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die EGFR-exon20-insertiemutaties hadden, bij wie de

ziekte progressie vertoonde tijdens of na chemotherapie gebaseerd op platina, en die een mediane *follow-up*-tijd hadden van 12,5 maanden. Tumorweefsel (93%) en/of plasmamonsters (10%) van alle patiënten werden lokaal getest om een EGFR-exon20-insertiemutatiestatus vast te stellen met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 46% van de patiënten, en/of een polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) bij 41% van de patiënten; bij 4% werd de methode niet gemeld. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen of een geschiedenis van ILD die behandeld moest worden met langwerkende steroïden of andere immunosuppressieve medicatie in de afgelopen 2 jaar, mochten niet deelnemen aan de studie. Rybrevant intraveneuze formulering werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg voor patiënten van < 80 kg of 1.400 mg voor patiënten van ≥ 80 kg, eenmaal per week gedurende 4 weken, vervolgens elke 2 weken, te beginnen in week 5, totdat er verlies optrad van klinisch voordeel of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR), gedefinieerd als bevestigde complete respons (CR) of partiële respons (PR), gebaseerd op RECIST v1.1. Bovendien werd het primaire eindpunt beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*blinded independent central review*, BICR). Een van de secundaire eindpunten voor werkzaamheid was responsduur (*duration of response*, DOR).

De mediane leeftijd was 62 jaar (bereik: 36–84), waarbij 41% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 61% was vrouw; en 52% was Aziatisch en 37% was blank. Het mediane aantal eerdere therapieën was 2 (bereik: 1 tot 7 therapieën). Op *baseline* had 29% een ECOG-performantiestatus van 0 en 70% had een ECOG-performantiestatus van 1; 57% had nooit gerookt; 100% had stadium IV-kanker; en 25% had eerdere behandeling gekregen voor hersenmetastasen. Inserties in exon 20 werden waargenomen bij 8 verschillende varianten; de meest voorkomende varianten waren A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) en N771 (11%).

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in CHRYSALIS	
	Beoordeling door de onderzoeker (N = 114)
Algehele responspercentage^{a, b} (95%-BI)	37% (28%; 46%)
Complete respons	0%
Partiële respons	37%
Responsduur (DOR)	
Mediaan ^c (95%-BI), maanden	12,5 (6,5; 16,1)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden	64%

BI = Betrouwbaarheidsinterval

^a Bevestigde respons

^b De resultaten van ORR en DOR bij beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de resultaten die waren gemeld bij beoordeling door de BICR; bij beoordeling door de BICR was de ORR 43% (34%; 53%), met een CR-percentage van 3% en een PR-percentage van 40%, de mediane DOR bij beoordeling door de BICR was 10,8 maanden (95%-BI: 6,9; 15,0) en het percentage patiënten met een DOR ≥ 6 maanden was bij beoordeling door de BICR 55%.

^c Op basis van Kaplan-Meier-schatting.

Bij bestudeerde mutatiesubtypes werd antitumoractiviteit waargenomen.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*, ADA) werden zelden waargenomen na behandeling met Rybrevant subcutane formulering. Er werd geen bewijs waargenomen van effect van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. Onder de 389 deelnemers die Rybrevant subcutane formulering als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie kregen, waren 37 deelnemers (10%) positief voor antilichamen tegen rHuPH20 die na het begin van de behandeling waren ontstaan. De immunogeniciteit tegen rHuPH20 die bij deze deelnemers werd waargenomen, had geen invloed op de farmacokinetiek van amivantamab.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in doeltreffendheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rybrevant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening is het geometrisch gemiddelde (%CV) van de biologische beschikbaarheid van amivantamab 66,6% (14,9%) met een mediane tijd tot het bereiken van de maximale concentratie van 3 dagen, op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse.

Voor het subcutane doseringsschema om de 2 weken was de geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentratie van amivantamab na de 4^e wekelijkse dosis 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7%). De gemiddelde $\text{AUC}_{1\text{week}}$ steeg 3,5 maal vanaf de eerste dosis tot dag 1 van cyclus 2. De maximale dalconcentratie van amivantamab na subcutane toediening als monotherapie en in combinatie met lazertinib wordt gewoonlijk waargenomen aan het einde van de wekelijkse dosering (dag 1 van cyclus 2). De *steady state*-concentratie van amivantamab wordt ongeveer bereikt in week 13. De geometrisch gemiddelde (%CV) *steady-state*-dalconcentratie van amivantamab op dag 1 van cyclus 4 was 206 $\mu\text{g/ml}$ (39,1%).

Tabel 9 toont de waargenomen geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentraties (C_{dal} op dag 1 van cyclus 2) en het gebied onder de concentratie-tijdcurve ($\text{AUC}_{\text{dag 1-15}}$) van cyclus 2 na de aanbevolen doses amivantamab subcutaan en intraveneus toegediend bij patiënten met NSCLC. Deze PK-eindpunten vormden de basis voor het aantonen van niet-inferioriteit die de overbrugging van intraveneus naar subcutaan ondersteunt.

Tabel 9: Samenvatting van serumfarmacokinetische parameters van amivantamab bij patiënten met NSCLC (PALOMA-3-studie)		
Parameter	Rybrevant subcutane formulering 1.600 mg (2.240 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)	Rybrevant intraveneuze formulering 1.050 mg (1.400 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)
	Geometrisch gemiddelde (%CV)	
C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$) op dag 1 van cyclus 2	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$\text{AUC}_{(\text{Dag1-15})}$ ($\mu\text{g/ml}$) van cyclus 2	135.861 (30,7%)	131.704 (24,0%)

Distributie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is het geometrisch gemiddelde (CV%) totale verdelingsvolume voor subcutaan toegediende amivantamab 5,69 l (23,8%).

Eliminatie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is de geschatte geometrisch gemiddelde (CV%) lineaire klaring (CL) en de terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring respectievelijk 0,224 l/dag (26,0%) en 18,8 dagen (34,3%).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (21-88 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ($60 \leq \text{creatinineklaring [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), matige ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) of ernstige ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) nierinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt ($n = 1$), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van terminale nierziekte ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

Leverinsufficiëntie

Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect hebben op de eliminatie van amivantamab, aangezien op IgG1 gebaseerde moleculen zoals amivantamab niet via de lever worden gemetaboliseerd.

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ($[\text{totaalbilirubine} \leq \text{ULN en ASAT} > \text{ULN}]$ of $[\text{ULN} < \text{totaalbilirubine} \leq 1,5 \times \text{ULN}]$) of matige ($1,5 \times \text{ULN} < \text{totaalbilirubine} \leq 3 \times \text{ULN}$ en elke ASAT-waarde) leverinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met matige leverinsufficiëntie zijn beperkt ($n = 1$), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van ernstige ($\text{totaalbilirubine} > 3 \text{ maal ULN}$) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

Pediatrische patiënten

De PK van amivantamab werd niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van amivantamab te bepalen. Standaard genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies zijn in het algemeen niet van toepassing op biologische geneesmiddelen, aangezien grote eiwitten niet de cellen in kunnen diffunderen en geen interactie kunnen aangaan met DNA of chromosomaal materiaal.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten op de reproductie en foetale ontwikkeling te evalueren, maar op basis van het werkingsmechanisme kan amivantamab schade aan de foetus of afwijkingen in de ontwikkeling veroorzaken. Zoals gemeld in de literatuur kan vermindering, eliminatie of verstoring van embryo-foetale of maternale EGFR-signalering implantatie verhinderen, verlies van embryo of foetus veroorzaken tijdens diverse stadia van de zwangerschap (via effecten op de ontwikkeling van de placenta), ontwikkelingsafwijkingen veroorzaken in meerdere organen of

vroegtijdig overlijden veroorzaken bij foetussen die levend ter wereld kwamen. Op dezelfde wijze was *knock-out* van MET of de eraan bindende hepatocyten-groefactor (HGF) embryoletaal als gevolg van ernstige defecten in de ontwikkeling van de placenta, en foetussen vertoonden defecten in spierontwikkeling in meerdere organen. Het is bekend dat humaan IgG1 de placenta passeert. Daarom kan amivantamab van de moeder naar de ontwikkelende foetus worden doorgegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
EDTA-dinatriumzout-dihydraat
IJsazijn
L-methionine
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumacetaat-trihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende injectieflacon
2 jaar

Bereide spuit

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 15 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de methode van dosisbereiding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de spuit, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 1.600 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

14 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 2.240 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Rybrewant subcutane formulering is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is gebruiksklaar.

Maak de oplossing voor injectie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

- Bepaal de benodigde dosis en de geschikte injectieflacon Rybrevant subcutane formulering die nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang (zie rubriek 4.2).
- Van week 1 tot en met 4 krijgen patiënten < 80 kg wekelijks 1.600 mg en patiënten ≥ 80 kg wekelijks 2.240 mg, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
- Haal de geschikte injectieflacon met Rybrevant subcutane formulering uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- Controleer of de Rybrevant-oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Laat de Rybrevant subcutane formulering minstens 15 minuten op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C). Rybrevant subcutane formulering niet op een andere manier opwarmen. Niet schudden.
- Trek het vereiste injectievolume van de Rybrevant subcutane formulering op uit de injectieflacon met behulp van een overloopnaald en breng dit in een spuit van geschikte grootte. Kleinere spuiten vereisen minder kracht tijdens bereiding en toediening.
- Rybrevant subcutane formulering is compatibel met roestvrijstalen injectienaalden, spuiten van polypropyleen en polycarbonaat en subcutane infusiesets van polyethyleen, polyurethaan en polyvinylchloride. Indien nodig kan ook een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om een infusieset door te spoelen.
- Vervang de overloopnaald door de juiste hulpstukken voor transport of toediening. Het gebruik van een 21G tot 23G naald of infusieset wordt aanbevolen om een gemakkelijke toediening te garanderen.

Bewaren van de bereide injectiespuit

De bereide spuit dient onmiddellijk toegediend te worden. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide spuit dan gekoeld bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 24 uur op kamertemperatuur van 15 °C tot 30 °C. De bereide spuit moet worden weggegooid als deze langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard. Als de oplossing in de koelkast wordt bewaard, moet deze vóór toediening op kamertemperatuur komen.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2021
Datum van laatste verlenging: 11 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/09/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.